



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 43 41 478 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁶:
A 61 K 31/28
A 61 K 49/00

②1 Aktenzeichen: P 43 41 478.8
②2 Anmeldetag: 2. 12. 93
④3 Offenlegungstag: 8. 6. 95

DE 43 41 478 A 1

⑦1 Anmelder:
Max-Delbrück-Centrum für molekulare Medizin,
13125 Berlin, DE

⑦2 Erfinder:
Reszka, Regina, Dr., 16341 Schwanebeck, DE;
Pohlen, Uwe, 10625 Berlin, DE; Stiller, Detlef, Dr.,
10965 Berlin, DE; Berger, Gerd, Dr., 10785 Berlin, DE;
Lippmann, Matthias, 12205 Berlin, DE

⑤4 Mittel zur Antitumorthherapie

⑤7 Die Erfindung betrifft ein Mittel zur Antitumorthherapie, seine Herstellung und seine Verwendung insbesondere zur Therapie nichtresektabler primärer und sekundärer Lebertumoren.

Anwendungsgebiete der Erfindung sind die Medizin und die pharmazeutische Industrie.

Das erfindungsgemäße Mittel ist gekennzeichnet durch

- lyophilisierte Stärkepartikel, die mit
- einem oder mehreren Cytostatika kombiniert werden und in
- jod-, gadolinium- oder magnetithaltigen Kontrastmitteln gelöst sind.

Die bevorzugte Größe der Stärkepartikel beträgt 40-90 m, Carboplatin ist ein wichtiges Cytostatikum, und als jodhaltige Kontrastmittel dienen ein- oder mehrfach jodierte Phenyl-derivate.

DE 43 41 478 A 1

Die Erfindung betrifft ein Mittel zur Antitumorthera-
pie, seine Herstellung und seine Verwendung, insbeson-
dere zur Therapie nichtresektabler primärer und sekun-
därer Lebertumoren.

Anwendungsgebiete der Erfindung sind die Medizin
und die pharmazeutische Industrie.

In der Antitumorthherapie nichtresektabler Lebertu-
moren hat sich die regionale Zytostatikaapplikation in
Verbindung mit flußverzögernden Substanzen zur Er-
höhung der lokalen Zytostatikakonzentration am Tu-
mor als sinnvoll erwiesen. Besonders ist eine Erhöhung
der Zytostatikakonzentration am Tumor gemäß der
Dosis-Wirkungsbeziehung, wie von Link sowie Collins
beschrieben, unter gleichzeitiger Schonung des umge-
benden Leberparenchyms anzustreben. Ziel ist es hier-
bei, die oben beschriebenen Wirkungen am Tumor zu
erreichen und gleichzeitig die systemischen Nebenwir-
kungen zu minimieren. Dieses Prinzip wird in der Che-
moembolisation schon seit Jahren verwirklicht.

Bei der Anwendung dieser Therapieform ergeben
sich verschiedene Probleme. Die Darstellung der voll-
ständigen Embolisation konnte bisher nur indirekt über
verschiedene Methoden erreicht werden. Dabei wurde
intermittierend zur Applikation des Chemoembolisats
jodhaltiges Kontrastmittel injiziert, bis sich ein retro-
grader Kontrastmittelflow einstellt; eine weitere Me-
thode bediente sich der Zugabe von Lipoidol, welche als
jodhaltige Fettbläschen den hepatofugalen bzw. hepa-
topedalen Fluß anzeigen.

Die indirekte Methode hat den Nachteil, daß ein re-
trogrades Abfließen des Zytostatika-Embolisatgemis-
ches nicht immer bemerkt wird, wodurch gefährliche
Komplikationen (z. B. Magen-/Darmnekrosen) auftre-
ten können. Eine Anwendbarkeit in Einrichtungen mit
einfacher Röntgengeräteausstattung ist daher nur be-
dingt möglich.

Die Erfindung hat das Ziel, die bei der Chemoemboli-
sation von Tumoren auftretenden Nachteile zu vermei-
den. Ihr liegt die Aufgabe zugrunde, ein optimales Em-
bolisat zu entwickeln, welches nicht nur die durch die
jeweilige Gefäßstruktur des Tumors bedingte Wirkung
zeigt, sondern auch direkt und zuverlässig im Tumormo-
nitoring dargestellt werden kann.

Das erfindungsgemäße Mittel ist durch

- lyophilisierte Stärkepartikel in Kombination mit
- Zytostatika, gelöst in
- jod-, gadolinium- oder magnetithaltigen Kon-
trastmitteln gekennzeichnet.

Der wesentliche Bestandteil des Mittels sind die ly-
ophilisierten Stärkepartikel. Besonders geeignet sind
Partikel der Größe 40—90 µm, sie werden in physiologi-
scher Kochsalzlösung bis zur Konzentration von
50—70 mg/ml gelöst und danach in an sich bekannter
Weise lyophilisiert.

Als Zytostatikum können sämtliche bekannten Cyto-
statika eingesetzt werden. Gut geeignet ist u. a. Carbo-
platin, welches in ebenfalls lyophilisierter Form mit der
lyophilisierten Stärke vermischt wird.

Als jodhaltige Kontrastmittel dienen flüssige jodhalti-
ge Verbindungen, bevorzugt ein- oder mehrfach jodier-
te Phenylderivate. Geeignet sind u. a. Iopromid, Ioxita-
lamat, Ioxaglat, Iopamidol, Iohexol, Iotralon, Metriz-
amid oder Ultravist. Das Kontrastmittel dient gleichzei-
tig als Lösungsmittel für das Gemisch der Lyophilisate.

Für die Magnetresonanztomographie (MRT) werden
entweder gadolinium- oder magnetithaltige Kontrast-
mittel eingesetzt.

Die Komponenten sind bevorzugt in folgenden Men-
genverhältnissen im Mittel enthalten: 30—90 mg lyophi-
lisierte Stärkepartikel werden mit den benötigten Men-
gen Cytostatikum vermischt und nachfolgend in 3—6 ml
Kontrastmittel gelöst. Man kann die angegebene Men-
ge der lyophilisierten Stärkepartikel auch erst im Kon-
trastmittel lösen und danach die therapeutisch notwen-
dige Menge Cytostatikum zusetzen.

Zur Herstellung von lyophilisierten Stärkepartikeln
wird bevorzugt vom handelsüblichen Embolisat der Fir-
ma Kabi-Pharmazia "Spherox" ausgegangen. Dieses
Produkt wird im Dialyseschlauch gegen steriles Aqua
bides für 36 Stunden mit dreifachem Wasserwechsel
dialysiert. Danach wird das Material mit einer sterilen
Pipette aus dem Dialyseschlauch entnommen und in ei-
nem sterilen Kunststoffgefäß bei -70°C eingefroren.
Das kalte Gefäß wird in die Gefriertrocknung gebracht
und 24 Stunden im Hochvakuum getrocknet.

Zur Verwendung des Mittels und seine Auswirkun-
gen werden folgende Ausführungen gemacht.

Die Anforderungen an ein Embolisat zur Tumorthera-
pie richtet sich nach der Gefäßstruktur des Tumors,
d. h. die Partikel sollten geeignet groß sein, um den Tu-
mor über eine Embolisation möglichst peripherer An-
teile des Tumorgefäßbettes mitsamt Zytostatikum zu
erreichen. Die hierfür optimale Partikelgröße liegt zwis-
schen 40 und 90 µm. Eine Abweichung von dieser o.g.
Größe nach oben bewirkt eine Stase der zuführenden
Tumorgefäße, so daß das Zytostatikum nicht in optimal
hoher Konzentration den Tumor erreicht. Dieses ist be-
dingt durch einen peripheren Blutzustrom über die Er-
öffnung der arteriovenösen Shunts und den damit ver-
bundenen Verdünnungseffekt für das Zytostatikum. Ei-
ne noch geringere Partikelgröße kann zu multiplen sy-
stemischen Embolisationen, beispielsweise Lungenem-
bolien führen.

Die erfindungsgemäß lyophilisierten Stärkepartikel
zeigen eine Embolisationsdauer zwischen 20 und 60 Mi-
nuten. Eine Intervalltherapie mit diesem kurzwirksamen
Embolisat hat sich als vorteilhaft gegenüber langwirksa-
men Embolisaten erwiesen. Bei der Desarterialisierung
(Bengmark, usw.) kommt es zu einem rasch einsetzen-
den angioproliferativen Effekt, so daß innerhalb von
48 Stunden eine Neovaskularisierung am Tumor statt-
findet und somit ein erneuter Therapieansatz erschwert
wird. Ähnliche Effekte sieht man auch bei der Anwen-
dung lang wirksamer Embolisate mit Thrombose der
zuführenden Tumorgefäße und Tumorgefäßanschluß an
z. B. Zwerchfell, großes Netz, usw., die eine weitere The-
rapie limitieren.

Mit dem neuen Mittel und seiner Anwendung sind
folgende Vorteile verbunden

- ohne Zuhilfenahme indirekter Methoden wird
unter Röntgendurchleuchtung eine suffiziente Em-
bolisation direkt dargestellt, wobei sich der Tumor
mit seinen Blutgefäßen als stehendes Bild abbildet
- unter Verwendung von gadolinium- oder ma-
gnetithaltigen Kontrastmitteln in Kombination mit
flußkodierten Meßsequenzen läßt sich die Emboli-
sation auch mit Hilfe der Magnetresonanztomo-
graphie darstellen
- die erzielbare Zytostatikakonzentration im Tu-
morgewebe wird erheblich gegenüber anderen
Darreichungsformen gesteigert (bis zum Faktor 20)

— die Applikation wird vereinfacht bei gleichzeitiger Erhöhung der Sicherheit (Vermeiden einer retrograden Fehlperfusion).

Damit kann diese Therapieform einer breiten Anwendung, auch außerhalb spezieller Therapiezentren, zugänglich gemacht werden.

Die Erfindung soll nachfolgend durch ein Ausführungsbeispiel näher erläutert werden.

Ausführungsbeispiel

Männlichen Chinchilla-Kaninchen mit einem in die Leber implantierten VX-''-Tumor von 2 cm Durchmesser, wurde ein Portsystem in die A.gastrooduodenalis implantiert. Über dieses System erhielten die Tiere nach festgelegtem Schema entweder das erfindungsgemäße Therapeutikum oder ein Gemisch aus gleichen Dosen der handelsüblichen Form. Dies beinhaltete jeweils 60 mg Spherex und 50 mg Carboplatin mit 5 ml eines 300 mg/ml jodhaltigen Kontrastmittels (Ultravist 300, Schering). Zu den festgelegten Zeitpunkten (15, 30, 60, 120, 240 min) wurden die Tiere getötet und die Zytostatikakonzentration in verschiedenen Geweben (Tumor, Leber, Milz, Nieren, Serum) analytisch unter Verwendung der Atomabsorptionsspektroskopie ermittelt. Die Konzentration des Cytostatikums im Tumorgewebe war bis zum Faktor 20 gesteigert.

Die Applikation des neu entwickelten Mittels konnte problemlos direkt unter Röntgendurchleuchtung beobachtet werden, wobei sich die allmähliche Aufsättigung des Tumorgefäßbettes bei stehenden Bildern von der Peripherie bis zum Gefäßstamm über die gesamte Phase der Embolisation darstellt und während der gesamten Dauer des Gefäßverschlusses als stehendes Bild nachvollziehbar war. Ebenso konnte die einsetzende Reperfusion dokumentiert werden.

Patentansprüche

1. Mittel zur Antitumorthherapie, gekennzeichnet durch

- lyophilisierte Stärkepartikel, kombiniert mit
- einem oder mehreren Cytostatika und gelöst in
- jod-, gadolinium- oder magnetithaltigen Kontrastmitteln.

2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es lyophilisierte Stärkepartikel enthält, die durch Lyophilisieren von Stärkepartikeln der Größe 40–90 µm, die in physiologischer Kochsalzlösung in der Konzentration von 5–70 mg/ml gelöst sind, erhalten wurden.

3. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es Carboplatin als Cytostatikum enthält.

4. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es ein- oder mehrfach jodierte Phenylderivate als jodhaltiges Kontrastmittel enthält.

5. Mittel nach Anspruch 1 und 4, dadurch gekennzeichnet, daß es Iopromid, Ioxitalamat, Ioxaglat, Iopamidol, Iohexol, Iotralon, Metrizamid oder Ultravist als jodhaltiges Kontrastmittel enthält.

6. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es Gadolinium- oder Magnetitderivate als Kontrastmittel enthält.

7. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es 30–90 mg lyophilisierte Stärkepartikel und 5–100 mg lyophilisiertes Cytostatikum in 3–6 ml

Kontrastmittel enthält.

8. Verfahren zur Herstellung des Mittels, dadurch gekennzeichnet, daß 30–90 mg lyophilisierte Stärkepartikel in 3–6 ml Kontrastmittel gelöst werden und danach die therapeutisch notwendige Menge Cytostatikum zugesetzt wird.

9. Verfahren zur Verwendung des Mittels in der Antitumorthherapie, insbesondere zur Therapie der Lebermetastasen.

- Leerseite -